Les cytokines

I- Définition :

Les réponses immunitaires sont le résultat d'interaction entre plusieurs cellules, qui communiquent entre elles par l'intermédiaire de facteurs solubles appelés **CYTOKINES**.

Les cytokines représentent un groupe complexe de molécules secrétées par les cellules immunitaires essentiellement, qui jouent un rôle de messager. Ce sont de puissants agents pharmacologiques de nature glycoprotéique agissant sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires.

Elles sont impliquées dans les réponses immunitaires, l'inflammation et l'hématopoïèse.

II- Nomenclature :

Initialement, à cause de leur origine lymphocytaire, ces médiateurs ont été regroupés sous le terme de **lymphokines**. La dénomination **monokines** a été utilisée pour désigner les facteurs produits par les monocytes. Le terme **Interleukine**s a été proposé pour regrouper les lymphokines et monokines ayant pour cible d'autres leucocytes. Du moment où certaines interleukines peuvent être produites par des cellules non leucocytaires (Fibroblaste par exemple), Le terme plus général « **cytokines** » a été proposé.

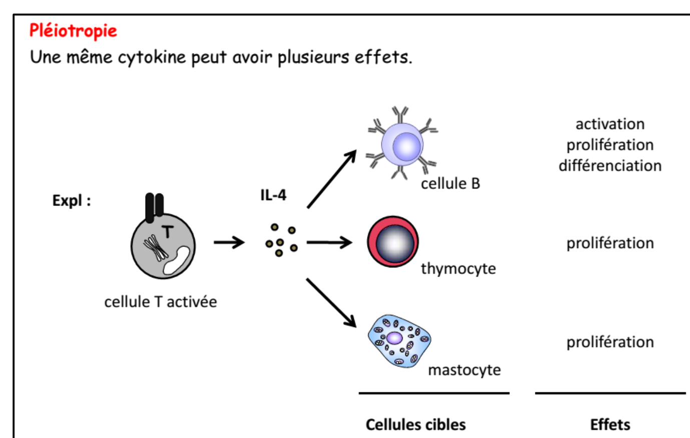
III- Caractéristiques communes aux différentes cytokines:

Ce sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire (compris entre 8 et 50 kD).

Les cytokines sont produites pendant les phases effectrices de l'immunité naturelle et spécifique. La sécrétion est brève ; elle se produit de novo, généralement à courte distance.

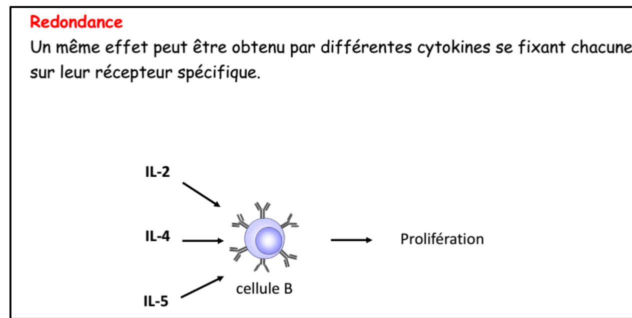
Les cytokines présentent les propriétés de :

- *Pléiotropie :* Une cytokine qui exerce différents effets biologiques exerce une action pléiotropique.



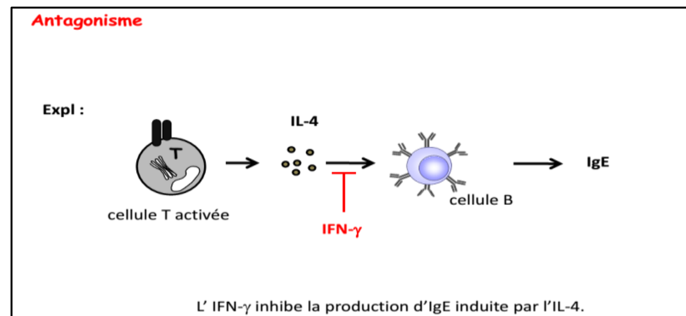
Pléiotropie

- *Redondance :* Des cytokines différentes peuvent avoir des actions identiques.



Redondance

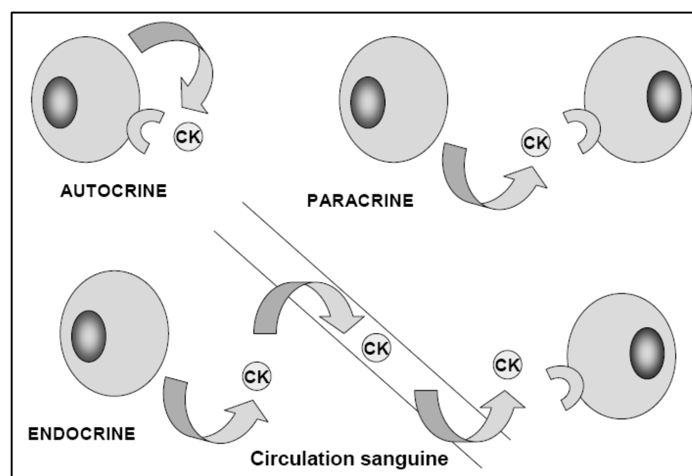
- *Synergie :* La combinaison de l'effet de deux cytokines pour l'obtention d'un effet biologique plus important.
- *Antagonisme :* Effet d'une cytokine inhibe l'effet d'une autre cytokine.



Antagonisme

On décrit **trois modes d'action** aux cytokines:

- Activité ***autocrine***, lorsque la cytokine agit localement sur la cellule productrice.
- Activité ***paracrine***, lorsque la cytokine agit localement sur un autre type cellulaire que la cellule productrice.
- Activité ***endocrine***, lorsque la cytokine agit à distance sur sa cellule cible.



Modes d'action des cytokines

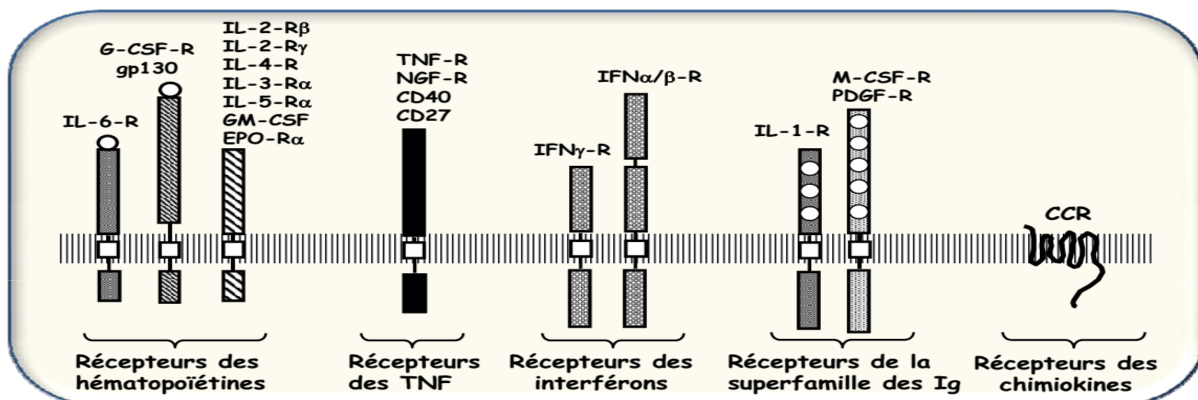
IV- Récepteurs des cytokines:

Les cytokines agissent sur leurs cellules-cibles par un mécanisme analogue à celui des hormones peptidiques:

- Fixation sur un récepteur membranaire.
- Mise en action de seconds messagers intracellulaires.
- Induction d'une séquence d'évènements biochimiques aboutissant à l'effet spécifique de la cytokine.

Les récepteurs de cytokines peuvent être classés en famille selon la présence de motifs communs dans leur structure primaire.

- Récepteur de type I : Récepteur des hématopoïétines.
- Récepteur de type II : Récepteur des interférons « IFN ».
- Récepteur de type III : Récepteur du TNF.
- Récepteur de la super famille des Immunoglobulines « SFIg ».



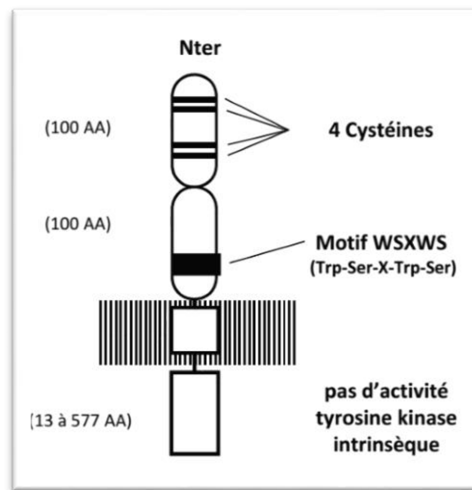
Structure des différents récepteurs de cytokines

A- Récepteurs de type I « des hématopoïtines » :

C'est la famille de récepteurs qui compte le plus de membres. Toutes ces chaînes de récepteurs sont des glycoprotéines membranaire de type 1 (extrémité NH2-terminale orientée vers l'extérieure).

La portion extracellulaire est constituée de deux domaines d'environ 100 acides aminés. Le premier possède 4 résidus cystéine engagés dans des ponts disulfures intra-domaine. Le second possède un motif W-S-X-W-S (tryptophane-sérine-acide aminé quelconque-tryptophane-sérine).

La portion intra cytoplasmique de ces récepteurs est dépourvue de propriété tyrosine kinase. Ces caractéristiques sont partagés par tous les récepteurs de cytokines: IL-2R IL-3R, IL-4R, IL-5R, IL-6R, IL-7R, IL-9R, IL-12R, GCSFR, GM-CSFR….



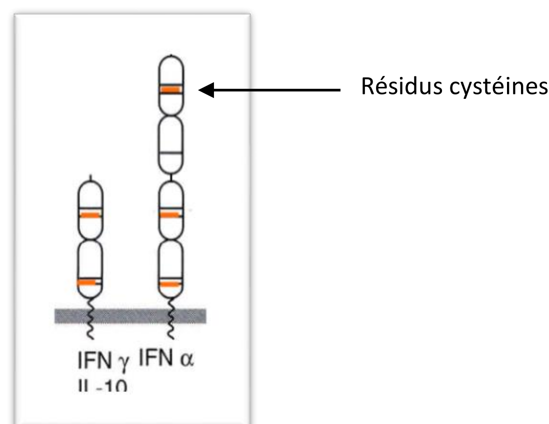
Structure du récepteur type I

B- *Récepteurs de type II:*

Cette famille comprend les récepteurs des interférons (α, β et γ) et de l'IL-10.

Ils partagent dans leur portion extracellulaire un domaine commun comprenant une paire de résidus cystéine à chaque extrémité. Ce domaine est dupliqué dans le cas du récepteur aux interférons α etβ.

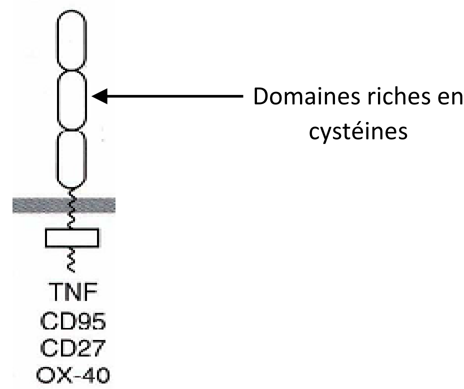
Comme pour la famille précédente la portion intra cytoplasmique de ces récepteurs n'a pas de propriété tyrosine kinase intrinsèque.



Structure du récepteur type II

C- *Récepteurs de cytokines de type III :*

Les chefs de file de cette famille sont les deux sortes de récepteurs du TNF (p55 et p75) : on y retrouve d'autres molécules membranaires impliquées dans la communication intercellulaire : CD40, CD30, CD27. L'architecture commune de base est faite de domaines riches en cystéine.



Structure du récepteur type III

D- *Récepteurs de cytokines de type IV :*

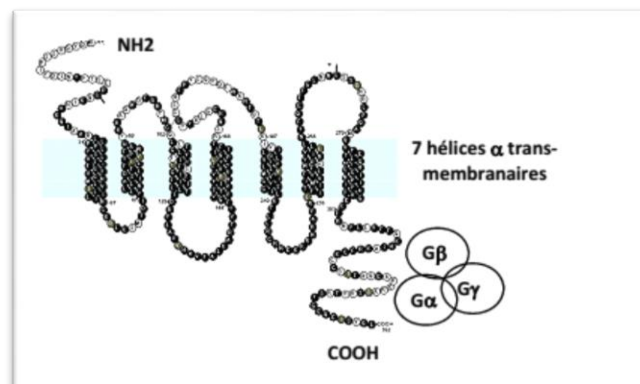
Il s'agit de récepteur pour l'IL-1 (type 1 et 2, ce dernier étant un récepteur leurre, incapable de transmettre un signal), le récepteur de l'IL-18. Ces récepteurs possèdent tous trois domaines Ig-like dans leur portion extracellulaire, mais sont dépourvus d'activité tyrosine kinase dans leur portion intra cytoplasmique.

✓ ***Récepteurs des facteurs de croissance apparentés à la super famille des immunoglobulines :***

Ce sont les seuls récepteurs à posséder une activité tyrosine kinase intrinsèque dans leur portion intra cytoplasmique. Ils sont regroupés sur la base de l'expression de cinq domaines Ig-like en extracellulaire. Ce sont le PDGFR, LM-CSFR, l'EGFR, le SCF (ou ligand de c-kit) et le ligand de flt3.

E- *Récepteurs des chimiokines :*

Récepteur avec 7 portions transmembranaires couplées à une protéine G.

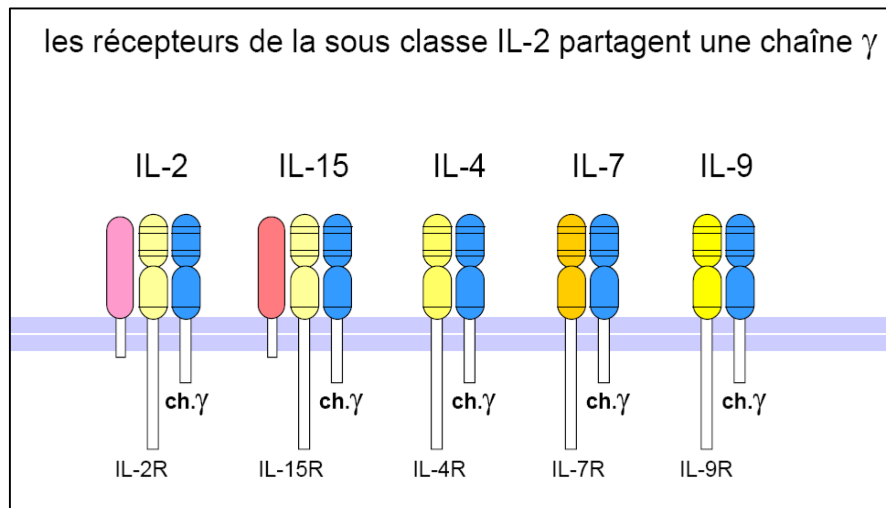


Récepteur des chimiokines

✓ **Composition multimérique des récepteurs de cytokines :**

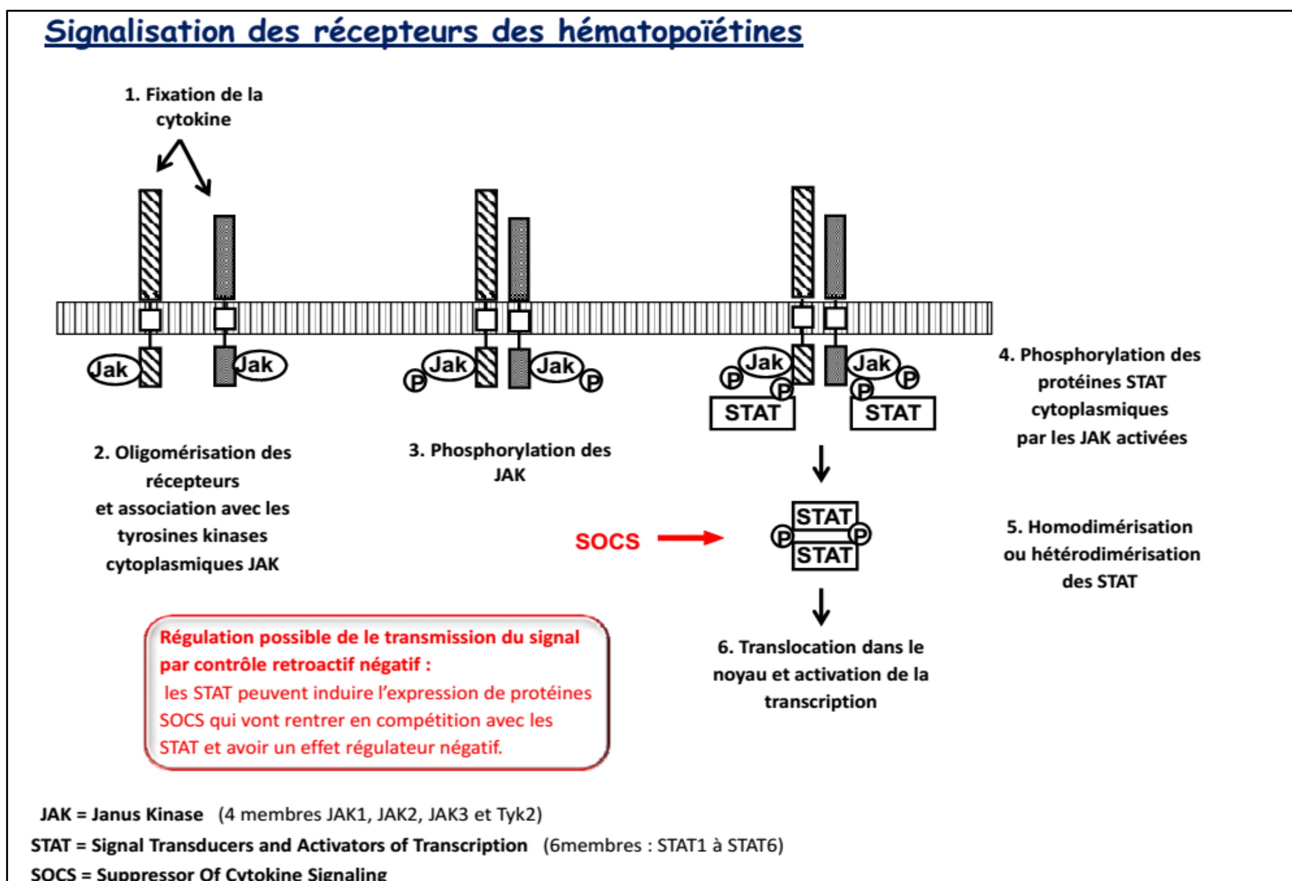
Mis à part les membres de la famille des facteurs de croissance avec activité tyrosine kinase intrinsèque, qui forment des homodimères après fixation de leurs ligands, les autres récepteurs sont composés de deux

à trois chaînes distinctes : une chaîne α qui est responsable de la spécificité de liaison, et une ou deux chaînes (β et γ) dépourvues de capacité de liaison intrinsèque à la cytokine, mais indispensable à la formation d'un récepteur de haute affinité et à la transduction du signal.



Composition multimérique des récepteurs des cytokines

✓ Signalisation intra cellulaire des récepteurs des cytokines :



Exemple : Signalisation du récepteur de type I.

V- Classification fonctionnelle des cytokines:

A- Cytokines pro inflammatoires :

1- *Interleukine 1 « IL-1 » :*

Dénommé LAF « Lymphocyt activating factor », C'est une cytokine pro inflammatoire qui joue un rôle très important.

- **Source cellulaire** :

C'est une cytokine produite essentiellement par les monocytes macrophages, mais aussi par de nombreuses cellules immunitaires ou non : Lymphocyte NK, cellules endothéliales, kératinocytes, polynucléaires, cellules dendritiques…

- **Activités biologiques :**
  - Rôle important dans l'inflammation : L'IL-1 est un puissant médiateur de l'inflammation :
    - Action sur le système nerveux central : Fièvre, somnolence.
    - Sur le foie : Induction de la synthèse des protéines de l'inflammation aigue.
    - Sur les ostéoclastes : Résorption osseuse.
  - Activation des lymphocytes T, Induit la prolifération et la différentiation des LB.
  - Favorise la coopération entre la cellule présentatrice d'antigène et le LT en induisant l'expression de la molécule ICAM-1.

2- *Interleukine 6 « IL-6 » :*

Dénommée facteur de différenciation des LB. Cette cytokine est produite par différents types cellulaires : LB activé, PNN, cellules dendritiques, cellules endothéliales…..

- **Activités biologiques :**
  - Prolifération et différenciation des LB.
  - Activation des LT et des cellules NK.
  - Action pro inflammatoire : Induction de la fièvre, production des protéines de l'inflammation.

3- *TNF « Tumor necrosis factor »:*

Décrit à l'origine comme étant de facteurs de nécrose tumorale, le TNF sont des cytokines pléiotropiques ayant un large spectre d'activités biologiques, et comprennent plusieurs formes moléculaires : TNF-α, TNF-β (ou lymphotoxine α), et lymphotoxine β.

Le TNF-α est produite essentiellement par le macrophage ; Elle existe sous deux formes membranaire, et soluble.

- **Activités biologiques :**
  - Médiateur de l'inflammation : Induction de la fièvre, production des protéines de la phase aigüe de l'inflammation, stimula la lipolyse, augmente la résorption osseuse.

- Stimule la cellule endothéliale pour exprimer les molécules d'adhésion.
- Active les polynucléaires et macrophages.
- Activité anti tumorale : Cytotoxicité directe envers certaines tumeurs et aussi par l'augmentation de l'activité cytotoxiques des cellules NK.
- Activité anti virale et anti parasitaire.

B- Cytokines à activité anti virale : Les interférons :

Les interférons (IFN) sont des cytokines synthétisées par la plupart des cellules en réponse à différents stimuli, au premier rang desquels on trouve les infections virales. Leur principale fonction est d'induire un état de résistance à la multiplication virale.

Les interférons sont regroupés en trois familles :

- Les interférons α : sont produits par les monocytes/ macrophages. Sont au nombre de 20 environs.
- Les interférons β sont produits par les fibroblastes.

Les interférons alpha et béta sont appelés interférons type I.

- Les interférons gamma « IFNγ » sont produits par les lymphocytes T activés après contact avec leur antigène spécifique et par les cellules NK.

En dehors de cette action anti virale, les interférons modulent de différentes manières la réponse anti-infectieuse. Ils ont une activité inhibitrice de la croissance cellulaire. Ils augmentent l'expression des molécules HLA de classe I pour les IFNγ.

C- Cytokines des réponses immunitaires:

Activée par une cellule dendritique, le LTCD4+ peut se différencier en LTH1 ou en LTH2.

Le LTH1 produit les cytokines ***: IL-2 et IFNγ***. Ce sont des cellules à l'origine des réactions immunitaires à *médiation cellulaire*, à savoir l'activation des LT CD8+ cytotoxiques (par l'IL-2), et des réactions d'hypersensibilité retardée avec formation d'un granulome, sous l'influence de l'IFNγ.

Le LTH2 produit les cytokines ***IL-4, 5, 6,10, 13***. Elles ont donc une influence sur la production d'anticorps (*réponse humorale*) ainsi que les réactions d'hypersensibilité due aux IgE.

a- L'interleukine 2 « IL-2 » :

Initialement dénommée « T cell Growth Factor » ; C'est une cytokine importante produite essentiellement par le LT activé et le NK.

- ***Activités biologiques :***

- Expansion clonale des LT.
- Augmentation de l'activité cytotoxique des NK.

- Différenciation et prolifération des LB.
- Induction de la production d'autres cytokines comme l'IFN.

b- L'interleukine 4 « IL-4 » :

Dénommée aussi B Cell Growth Factor, C'est une cytokine produite par les LTH2 et les LB

- ***Activités biologiques :***

- Augmente la prolifération des LB activés.
- Indispensable pour la commutation de classe des gènes d'immunoglobulines pour la production d'IgE.
- Augmente l'expression des récepteurs d'IgE.
- Génération des neutrophiles en synergie avec l'IL-9 et IL-3.

c- L'interleukine 5 « IL-5 » :

C'est une cytokine produite par le LTH2, PN basophile et les mastocytes.

- ***Activités biologiques :***

- Activation et différenciation des LB.
- Favorise la Commutation isotypique pour la production d'IgA.
- Agit en synergie avec l'IL-4 pour la production des IgE.
- Activation des PN éosinophiles.

d- IL-9:

Elle se comporte aussi comme un facteur de croissance des lymphocytes T, distinct de l'IL-2 et del'IL-4. Elle est produite par les lymphocytes T CD4 et agit sur les lymphocytes T CD4 et les mastocytes.

e- L'IL-15 :

Elle a des actions voisines de l'IL-2. Elle utilise en partie le même récepteur. C'est la cytokine majeure de différenciation des cellules NK.

f- IFNγ :

C'est une cytokine produite par les LTH1, les LTCD8+ et les NK. Elle a une faible activité anti virale, Par ailleurs :

- Elle induit l'expression des antigènes HLA I et II.
- Induit la différenciation des monocytes en macrophages.
- Joue un rôle important dans la destruction des parasites intra cellulaires au sein du macrophage.

g- IL-12 :

- C'est une cytokine produite surtout par le macrophage et les cellules dendritiques.
- Joue un rôle essentiel dans l'induction des réponses TH1.

- Induit la production de l'IFNγ par les lymphocytes T.
- Augment l'activité cytotoxique des cellules NK.

h- <u>L'interleukine 10 « IL-10» :</u>

C'est une cytokine produite par les LTH2, Kératinocytes, les LB activés.

- ***Activités biologiques :***

- L'IL-10 inhibe la synthèse des cytokines TH1 ainsi que les cytokines pro inflammatoire.
- Inhibition de la fonction de présentation d'antigène des cellules présentatrices d'antigènes.

i- <u>TGF-β :</u>

- Produit par les LT ; C'est une cytokine qui inhibe la croissance celulaire.
- Inhibe l'action des LT cytotoxiques et NK.
- Effet anti inflammatoire.
- En synergie avec l'IL-10, le TGF-β permet la commutation de classe et la production d'IgA.

D- Cytokines stimulant l'hématopoïèse :

1- IL-3:

Provient essentiellement des lymphocytes T CD4 activés, agit, en synergie avec l'IL-6, sur les cellules souches toutes initiales et également sur les lignées qui en découlent. Elle est spécialement active pour la prolifération, la différenciation des basophiles et des mastocytes.

*2- **Le GM-CSF** « Granulocy monocyt colony stimulating factor »:*

C'est le facteur de stimulation de la lignée granulocytaire et monocytaire qui provient des lymphocytes T activés, des macrophages activés, des cellules endothéliales, des fibroblastes, du stroma de la moelle. Il n'est pas détecté dans la circulation.

*3- **M-CSF** «Monocyt CSF » :*

Le facteur de croissance des monocytes macrophages, ne circule pas non plus.

*4- **G-CSF** « Granulocyt CSF » :*

Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire est au contraire présent sous forme circulante dans le plasma.

5- ***L'IL-7 :***

Elle agit sur les progéniteurs B. C'est également un facteur de croissance des thymocytes et des lymphocytes T matures CD4 et CD8.

E- Les chimiokines :

Les chimiokines sont des médiateurs de l'inflammation de faible poids moléculaire ; La fonction principale des chimiokines est d'attirer les leucocytes sur le site inflammatoire, à l'endroit où elles sont produites : C'est le <u>chimiotactisme</u>.

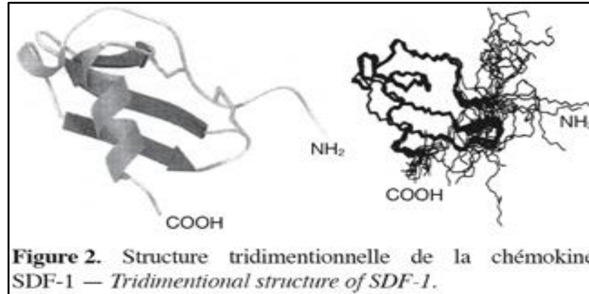
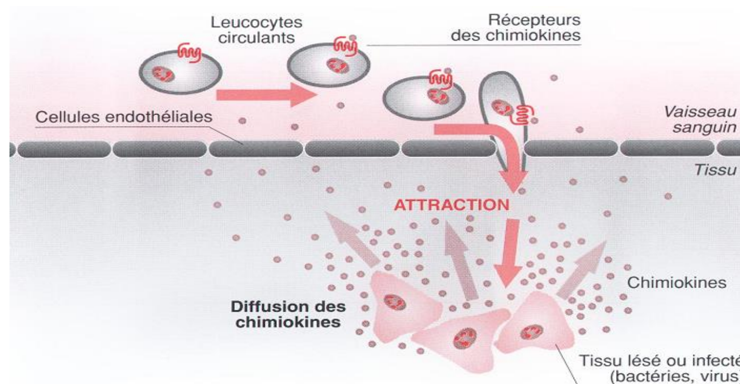


Figure 2. Structure tridimentionnelle de la chémokine SDF-1 — *Tridimentional structure of SDF-1.*

Structure de la chimiokine



Représentation schématique du recrutement des leucocytes sur un site inflammatoire.

Toutefois, l'expression de chimiokines et de leurs récepteurs a été observée dans une grande variété de types cellulaires du système hématopoïétique avec des fonctions dépassant celles du chimiotactisme.

Le site de liaison au récepteur est dans leur région N-terminale : en fonction du nombre d'acides aminés présents entre deux résidus cystéine conservés dans cette région, on distingue quatre familles de chimiokines.

4 familles de chimiokines ont été définies : CXC, CC, C chimiokines, et XC chimiokines.

a- <u>Les CXC-chimiokines :</u>

Les deux premières cystéines sont séparées par un acide aminé quelconque ; C'est une famille d'environ 14 membres, La chimiokine la plus connue et la mieux étudiée dans cette sous-famille est CXCL8 ou l'interleukine-8 « IL-8 ». Cette dernière possède une activité chimiotactique vis-à-vis des neutrophiles.

Les récepteurs de cette famille de chimiokines est de type CXCR.

b- **Les CC-chimiokines :**

Les membres de la sous-famille des CC-chimiokines se distinguent par le fait que les deux premières cystéines sont adjacentes, d'où le nom de CC chimiokines. Actuellement, plus de 25 membres différents composent cette sous-famille chez l'homme. Parmi ceux-ci, le chef de file de la famille des CC-chimiokines est le CCL2 « MCP-1 » qui fut la première à être purifiée. *In vitro*, MCP-1 possède une importante activité chimiotactique pour les monocytes. Il est responsable de la migration des monocytes sur le site inflammatoire et il induit l'expression d'intégrines nécessaires au chimiotactisme.

Les récepteurs de cette famille est le CCR.

c- **XC chimiokines «** lymphotactine » :

La première cystéine est remplacée par un AA.

Deux membres : XCL1 et XCL2.

Récepteur : XCR

d- **CX3C :Fractalkine :**

CX3CL1 (Fractalkine): permet l'adhérence des leucocytes sur les cellules endothéliales.

Récepteur : CX3CR.